

# 生体透過性近赤外光で活性化される 抗シユウ性分子の合成と機能

河村保彦<sup>1\*</sup>, 津嘉山正夫<sup>1</sup>, 石塚誉章<sup>2</sup>, 渡邊麻美<sup>2</sup>, 村 絵美<sup>3</sup>

## Synthesis and Functionality of Antitumor Molecules Afforded Upon Irradiation with Light

by

Yasuhiko KAWAMURA, Masao TSUKAYAMA, Takaaki ISHIDUKA,  
Asami WATANABE, Emi MURA

One-way geometrical isomerization around a C=C bond of 1,1-diaryl-2-*t*-butylethene is achieved upon photoirradiation of cyanoaromatics as a light-absorbing sensitizer. In the thermochemical view, there is no difference between both *E* and *Z* isomers of the ethene. In view of the structural resemblance of the ethene to some commercially available antitumor pharmaceuticals, the reaction seems to be of interest to examine extensively. Tuning of wavelength of the light would be possible because the reaction is basically a photocatalytic reaction. Key intermediate is a putative distonic cation radical of which is a unique one having a spatially separated radical and ionic centers on the molecular framework. Generation of such an intermediate is due to the presence of a *p*-electron donating substituent on an aromatic ring and a bulky *t*-butyl group. Molecular oxygen interacts as superoxide with the C=C bond of the cation radical in a [supra + antara] manner to give a decomposition product, *i.e.* a benzophenone derivative and pivalaldehyde, *via* a dioxetane and competitively, one geometrical isomer of the ethene is afforded by splitting oxygen before making two bonds with the ethene cation radical and superoxide.

**Key words:** 1,1-Diarylethene, Geometrical Isomerization, One-Way Isomerization, Oxygenation,  
Photoinduced Electron Transfer, Superoxide

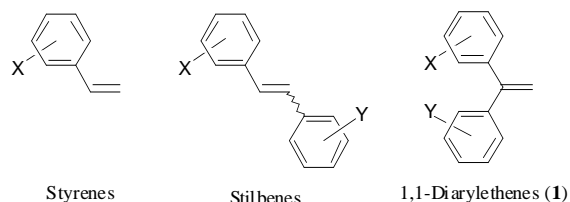
- 
- 1 徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部  
Division of Organic and Polymer Chemistry,  
Department of Life System,  
Institute of Technology and Science,  
Graduate School of The University of Tokushima  
2 徳島大学大学院工学研究科  
Graduate School of Advanced Technology and Science,  
The University of Tokushima  
3 徳島大学工学部化学応用工学科  
Department of Chemical Science and Technology,  
The University of Tokushima

\*連絡先:〒770-8506 徳島市南常三島町 2-1  
徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部

### 1. まえがき

イオンラジカルは、化学反応の一般的な中間体として認知されている。とりわけ、オレフィンのカチオンラジカルは構造、反応の両面から関心を集めている。<sup>(1), (2)</sup> それは、この化学種が置換、二量化やそれに続く環形成、酸化など多様な反応性を示す<sup>(2), (3)</sup>からである。従って、合成化学的観点を意識しながら置換基効果との関連で新しい反応性を開拓することが可能である。ところが、多様な反応例が既に知られているにも関わらず、個々の反応を置換基効果に基づいて詳細に検討した例はほとんど

ない。それらのうちでも、スチレン（モノアリールエテン）やスチルベン（1,2-ジアリールエテン）のカチオンラジカルについては、比較的多くの知見が集積されている。<sup>(4)</sup> 他方、構造・反応ともにこれらの化合物に密接な関係があると考えられる 1,1-ジアリールエテン (**1**) の



カチオンラジカルに関する知見は、極めて少ない。例えば、化合物 **1** の溶液中の光増感電子移動反応 (PET; Photoinduced Electron Transfer reaction) では、*anti*-マルコウニコフ型のメタノール付加物の生成や二量化、酸素付加、あるいは一電子移動に続く逆電子移動によって生成する励起三重項経路の付加環化が知られているに過ぎない。<sup>(5)</sup> 我々はこれまで多様な基質の一電子移動反応について研究してきた。<sup>(6), (7)</sup> 本研究では、エテン **1** の PET 反応性について検討した。その結果、これまで知られていない二重結合の片道異性化を見出し、さらにその反応過程が置換基の種類によって大きく影響されることを見出した。エテン **1** は、抗シュウヨウ性医薬品として市販されているタモキシフェンやトレミフェンといった医薬と類似した構造を有している。従来この種の医薬は、最終的に二重結合を導入した後、その異性体混合物を種々の方法で分離し、一方の異性体のみを用いている。本研究による光化学反応による方法では、混合物を出発物質に用いても、光照射により一方の異性体のみに変換できる。そうした観点から、利用価値のある反応といえよう。

本研究では、異なった嵩高さを有した 2-アルキル基 [エチル (Et), イソプロピル (*i*-Pr), 及び *t*-ブチル (*t*-Bu) 基] を有したエテン **1** の PET 反応について検討した。その結果、特に 2-*t*-ブチル基を有したエテン(*E*)-**1c** は、電子受容型増感剤 (触媒) である 9,10-ジシアノアントラセン

(DCA) 存在下、特異的に(*Z*)-**1c** に片道異性化することを見出した。

## 2. 結果と考察

### 2.1 ケイ光消光及び電気化学データ

エテン **1** は、典型的な一電子移動型光増感剤である DCA のケイ光を効率よく消光する。Stern-Volmer 解析によって得られた **1** による DCA のケイ光消光定数  $k_q\tau$  及びケイ光消光速度定数  $k_q$  を Table 1 に示した。ここで、励起一重項 DCA (<sup>1</sup>DCA\*) の寿命は、15.3 nsec<sup>(8)</sup> を用いた。エテン **1** の電気化学的性質は、サイクリックボルタムメトリー (CV) 法により得た。エテン **1** の CV 挙動はいずれも不可逆であり、その酸化電位としてピーク電位を用いた。アセトニトリル中における励起一重項 DCA (<sup>1</sup>DCA\*) への **1** による一電子移動の自由エネルギー変化 ( $\Delta G_{PET}$ ) は、Weller 式<sup>(9)</sup> を用いて算出した。ケイ光消光速度定数  $k_q$  は拡散律速の値を示し、併せて  $\Delta G_{PET}$  の値は、十分発熱的な一電子移動が起こりうることを示している。従って、**1** による DCA の効率的なケイ光消光は、**1** から励起一重項 DCA への一電子移動による機構で起こることが強く示唆された。

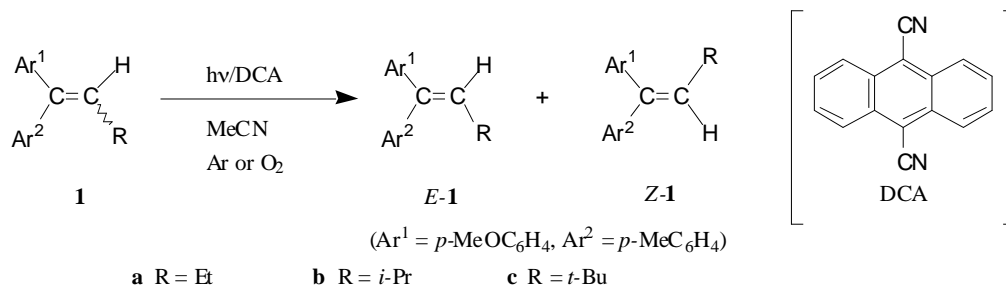
Table 1. Half-wave oxidation potentials ( $E^{OX}$ ) of ethenes **1**, DCA-fluorescence quenching constant ( $k_q$ ) and the free energy change for single electron transfer ( $\Delta G_{SET}$ ) from **1** to the excited singlet DCA.

Compd.	$E^{OX}{}^a$	$k_q{}^b$	$\Delta G_{SET}$
	V vs. SCE	$10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$\text{kJ mol}^{-1}$
<b>1a</b>	1.26	1.10	-74.5
<b>1b</b>	1.29	1.44	-71.6
<b>1c</b>	1.35	1.23	-65.9

<sup>a</sup>Oxidation potentials (vs. SCE) were measured in dry MeCN under Ar. Supporting electrolyte was *n*-Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>. <sup>b</sup>Rate constants for the fluorescence quenching of DCA with **1**.  $\tau_s = 15.3$  ns.

### 2.2 光反応

3 種のエテンの PET 反応における光照射時間依存性は、核磁気共鳴吸収 (<sup>1</sup>H NMR) により検討した。あらかじめ DCA の重アセトニトリル (CD<sub>3</sub>CN) 飽和溶液を調製



した．それに  $10^{-2}$  M で，ほぼ同一濃度となるようにエテン **1** を溶解した後，アルゴンまたは酸素を通じた．こうして調製した試料溶液を，キセノンランプを光源としてガラスフィルターにより取り出した紫外光 ( $> 400$  nm) で照射した．一定時間ごとに  $^1\text{H}$  NMR を測定し，標準物質 (外部標準：シクロヘキサン) に対して信号強度の変化により，生成物の変化を追跡した．その結果，本反応は基質の構造のみならず，反応雰囲気によっても大きく影響を受けることがわかった．結果を，Fig. 1 に示す．

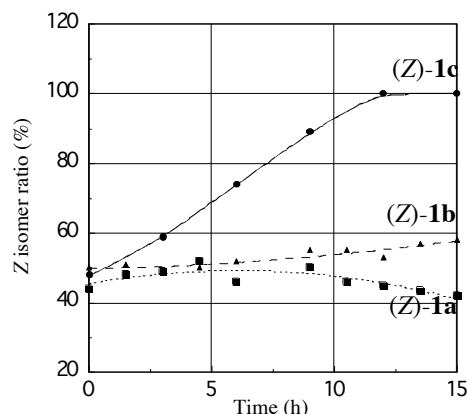


Fig.1. Time course of the photoreactions of ethenes (*E*)-**1a**~**1c** in respect to the formation of the *Z* isomer.

エテン **1a** 及び **1b** においては，光照射時間に伴う *E/Z* 幾何異性体比の変化は認められなかった．他方 **1c** では，12 時間光照射したところ (Z)-**1c** の割合が 100% となった．この結果は，PET 反応条件下前例のない 1,1-ジアリールエテン **1** の光片道異性化を見出したのみならず，**1** の  $\beta$  位置換基が重要な役割を果たしていることを明らかにしたものである．従って，これ以降 **1** の光片道異性化については **1c** を重点的な対象として検討した．次に **1c** の *E/Z* 幾何異性のみならず，反応の進行に伴う **1c** の全体量の変化に注目した．このことを検討することにより，本研究

で見出された **1c** の光片道異性化が正味の  $\text{C}=\text{C}$  二重結合の片道異性化なのか，それとも反応条件下で (*E*)-**1c** または (Z)-**1c** が選択的に分解することにより，結果として一方が多く残存することで片道異性化挙動が出現したか，という知見が得られると考えられる．その結果を，Fig. 2 に示す．エテン (*E*)-**1c** 及び (Z)-**1c** の全体量は光照射時間とともに減少した．しかし本反応は，7 時間ほどの光照射したところで特徴的な変化を示した．すなわち (*E*)-**1c** 及び (Z)-**1c** の全体量の現象傾向は，この時点で急速な減

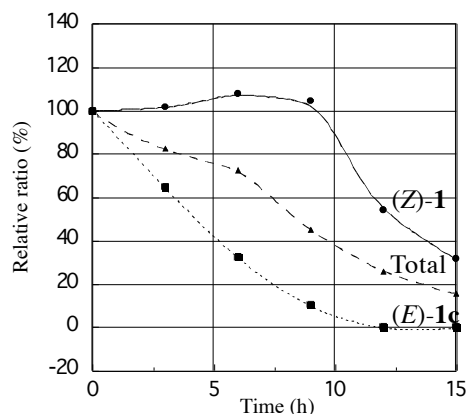
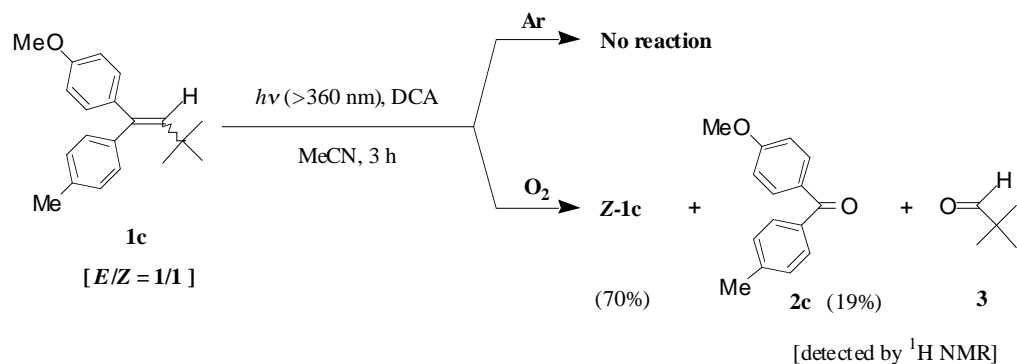


Fig. 2. Time dependence of a relative ratio change of (*E*)- and (*Z*)-**1c** and of their total yield.

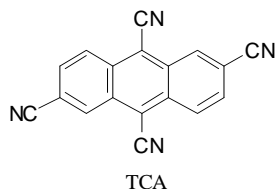
少に転じた．この結果は，さらに個々の (*E*)-**1c** 及び (Z)-**1c** の組成比の変化にも如実に現れた．すなわち (*E*)-**1c** は漸次減少する一方，(Z)-**1c** は 9 時間程度までその存在量は 100% を超えた．このエテン (*E*)-**1c** 及び (Z)-**1c** それぞれの組成比の変化は，反応の初期段階で (*E*)-**1c** の酸化分解とともに確実に (Z)-**1c** へ幾何異性化していることを示す．続いて 8~9 時間の後，(*E*)-**1c** から (Z)-**1c** への供給がなくなると，今度は (Z)-**1c** の酸化分解がその後の主な反応過程となる．Fig. 2 の光反応経時変化は以上の解析で，合理的に説明される．この際の分解反応生成物については，



補足実験によりベンゾフェノン誘導体(**2c**)及びピバルアルデヒド(**3**)とわかった。

### 2.3 本反応に関与する酸素活性種について

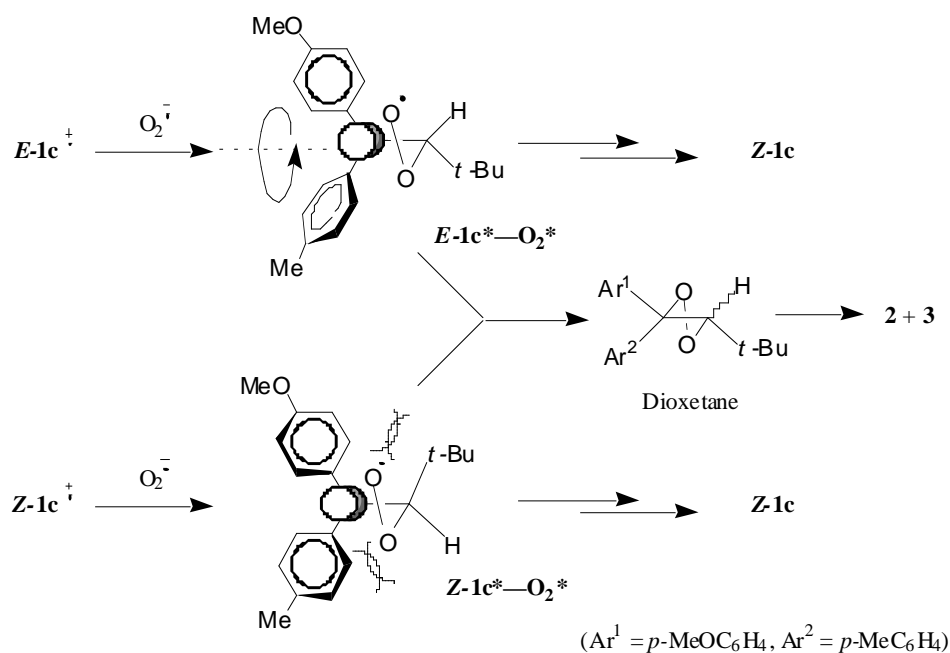
本反応は、空気または酸素雰囲気下で顕著に認められた。従って、酸素活性種の特定は重要である。酸素活性種には一重項酸素、三重項酸素（通常の酸素）、スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、オゾンなど考えられる。上述の光片道異性化に関与している酸素種を特定するため、光増感剤の効果を検討した。特に本反応では、反応の進行とともにベンゾフェノン **2c** が蓄積してくる。一般に **2** は、三重項光増感剤として知られているので、まずこの物質の影響について検討したが、全く光片道異性化に効果を示さなかった。従って、**1c** の励起三重項経由の異性化ではないと考えられる。さらに一電子異動型増感剤として 2,6,9,10-テトラシアノアントラセン (TCA) の効果について検討した。すると光片道異性化の効率は極めて減少した。Weller 式から見積もられるように、TCA は、その還元電位から酸素活性種のうちの一つである、スーパーオキシドを生成しないとされる。<sup>(10)</sup> これらのことから、本反応では活性酸素種として、スーパーオキシドが関与していると考えられる。同様な光異性化について、既に我々はベンゾフェノンオキシムエーテルについて報告した。<sup>(7)</sup> 本研究はその意味で、スーパーオキシドの関与する二重結合の光片道異性化を補完するものと云える。



### 2.4 反応機構

前項の結果から、本反応ではスーパーオキシドアニオンラジカルが重要な役割を担っていると考えられる。この酸素活性種は、一般に酸素と DCA アニオンラジカル（基質と励起一重項 DCA との電子移動で生じる）との一電子移動で生じるとされている。<sup>(11)</sup> では、このようにして生成したスーパーオキシドは、続いてエテン **1** の幾何異性化挙動にいかに関与するのか。この点について、Scheme 1 のように考察している。エテン **1** と光照射で生成した励起一重項 DCA との電子移動で、**1** のカチオンラジカル及び DCA アニオンラジカルが生じる。DCA アニオンラジカルは、さらに酸素と一電子移動を起こし、スーパーオキシドを生じるが、この段階で結果的に **1** のカチオンラジカルとスーパーオキシドが反応することとなる。これらのイオンラジカル間の反応として最も考えや

すいのは、 $[\pi 2s \text{ (supra)} + \pi 2a \text{ (antara)}]$  の付加環化反応である。現在のところ我々は、エテンにおける片道異性化の出現には、このイオンラジカル間の付加環化によるジオキセタン生成に至る過程が重要と考えている。この際、イオンラジカル間の  $[2 + 2]$  付加環化反応に関与する分子軌道としては、各イオンラジカルの SOMO（一重被占軌道）及び LUMO（最低空軌道）が関与する。すなわち、ここではエテン **1c** の HOMO（最高被占軌道）及び酸素の LUMO の相互作用ということになる。この反応過程は、丁度中性分子間の supra-antara 型  $[2 + 2]$  付加環化反応と同じく、交差型四員環状遷移状態を経て反応が進行する。我々は、遷移状態における化学変化の道筋を決定づける因子として、イオンラジカルの構造が重要との認識に立ち、それらを評価するため、計算化学（半経験的分子軌道計算：PM3 法）<sup>(12)</sup> の手法を適用した。すると興味深いことに、 $(E)\text{-1c}^+$  の *p*-メチルフェニル基は分子構造の残部に対して直交した構造が最適化構造として得られた。他方、 $(Z)\text{-1c}^+$  ではそうしたことは認められず、通常のプロペラ型カチオンラジカル構造が得られた。さらに詳細にデータを検討したところ、 $(E)\text{-1c}^+$  の正電荷は *p*-メチルフェニル基の残余部分（すなわち、*p*-メトキシフェニル-C=C π二重結合系）に非局在化し、ラジカル電子（奇電子）は *p*-メチルフェニルに非局在化していた。このように空間的に離れたイオンラジカル構造は、近年“dystonic ion radical”として関心を集めている。他方  $(Z)\text{-1c}^+$  の電荷及び電子分布ではそうしたことは認められず、二つのアリール基を含めた分子骨格に広く非局在化した。その意味で、 $(Z)\text{-1c}^+$  は通常のカチオンラジカルと云える。こうしたカチオンラジカルの電子配置及び分子構造の大きな違いは、対応する 1,1-ジアリールケトンオキシムエーテルでも認められた。<sup>(7)</sup> 続いてこれらのカチオンラジカルとスーパーオキシドが反応する際、 $(E)\text{-1c}^+$  及び  $(Z)\text{-1c}^+$  ではそれぞれ構造が異なるため、その反応経路は必然的に異なったものとなる。まず  $(E)\text{-1c}^+$  であるが、 $[2s+2a]$  型の付加環化でスーパーオキシドが接近する際、直交した *p*-メチルフェニル基が障害となって協奏的な付加環化は起こりえない。従って、スーパーオキシドは立体的に空いている β 位炭素にまず接近、結合生成すると考えられる。続いて、分子構造の変化を伴いながらベンジル位炭素（α 炭素）と結合形成するべく、C-C 結合が回転しジオキセタン中間体を生成すると考えられる。その結果、 $(E)\text{-1c}$  から  $(Z)\text{-1c}$  への異性化が起こったと考えられる。他方  $(Z)\text{-1c}^+$  では、二つのアリール基は分子の長軸方向に対して広がる方向に配置しているため、スーパーオキシ



Scheme 1. Reaction mechanism on the stereoselective C-C bond rotation and the oxidative decomposition.

ドが結合形成する際(*E*)-**1c**<sup>+</sup>に見られた C-C 結合の回転は起こらず、二つのアリール基の立体配置を保ったまま、ジオキセタン中間体の生成に向かうと考えられる。最終的にそのように形成されたジオキセタン中間体は、さらにメタセシス型で結合開裂すれば副生成物の **2c** 及び **3** を与える。または完全に結合生成してジオキセタン中間体に至ることなく、ある程度の寿命で結合開裂し元の酸素と **1** へ戻れば、特異的な(*E*)-**1c** から(*Z*)-**1c** への異性化(すなわち、(*Z*)-**1c** は(*Z*)-**1c** のままで異性化しない)が起こることになると考えられる。以上のように、反応に関与するカチオンラジカル類の最適化構造と酸素活性種の相互作用とそれに続く反応過程を考えると、全ての実験事実が合理的に説明される。

本研究結果を総じて、1,1-ジアリールエテン **1** の照射による片道異性化を初めて見出し、反応機構を解明した。とりわけエテン **1** は、抗シュヨウ活性医薬として大量に用いられている化合物と類似の構造をしている。本研究をさらに発展させ、簡便かつ効率的な医薬製造の方途開発や、イオンラジカル等の有機化学における基礎中間体のユニークな反応性開拓に貢献したいと考えている。

### 3. おわりに

本研究は、平成 17 年度工学部研究プロジェクトによる研究結果の一部をまとめたものです。研究助成を賜りました関係各位に深く感謝の意を表します。本研究は、総

合技術センターとりわけ分析・解析技術分野の職員の方々、ならびに工学研究科及び先端技術科学教育部博士前期課程の学生諸君の献身的な努力によっています。ここに記して、感謝の意を表します。

### 参考文献

- 1) A. Albini, M. Mella and M. Freccero, *Tetrahedron* 50, 575 (1994).
- 2) M. Schmittel and A. Burghart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 36, 2550 (1997).
- 3) M. Mella, M. Fagnoni, M. Freccero, E. Fasani and A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* 27, 81 (1998).
- 4) S. Toji, S. Toki and S. Takamaku, *J. Org. Chem.* 56, 6240 (1991); C. M. Husdon, M. R. Marzabadi, K. D. Moeller and D. C. New, *J. Am. Chem. Soc.* 113, 7372 (1991); H. E. Zimmerman and K. D. Hofferacker, *J. Org. Chem.* 61, 5626 (1996); T. Miyashi, H. Ikeda and Y. Takahashi, *Acc. Chem. Res.* 32, 815 (1999).
- 5) D. R. Arnold and A. J. Maroulis, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 5931 (1976); T. Majima, C. Pac, A. Nakasone and H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 4499 (1981).
- 6) Y. Kawamura, Y. Iwano, Y. Shimizu, Y. Tokai and T. Horie, *Chem. Lett.* 707 (1994); Y. Iwano, Y. Kawamura, H. Miyoshi, T. Yoshinari and T. Horie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 67, 2348 (1994); Y. Iwano, Y. Kawamura and T.

Horie, Chem. Lett. 67 (1995).

7) Y. Kawamura, R. Takayama, M. Nishiuchi and M. Tsukayama, Tetrahedron Lett. 41, 8101 (2000).

8) J. Ericksen and C. S. Foote, J. Phys. Chem. 82, 2659 (1980).

9) D. Rehm and A. Weller, Isr. J. Chem. 8, 259 (1970).

10) 増感剤 TCA 及び酸素の酸化還元電位から Weller 式<sup>(9)</sup>を用いて検討すると,  $\text{TCA}^-$  は酸素分子を還元できないことがわかる. 従って, TCA を増感剤として用いた PET 反応においては, スーパーオキシド生成の可能性はない.

11) J. Eriksen, C. S. Foote and T. L. Parker, J. Am. Chem. Soc. 99, 6455 (1977).

12) J. J. P. Stewart, J. Comput. Chem., 10, 221 (1989).